

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

### 選択的 IgA 欠損症の診断基準について

研究分担者	大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児科学 教授
研究協力者	加藤 善一郎	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻 教授
研究協力者	金子 英雄	岐阜県総合医療センター小児療育内科 部長

#### 研究要旨

選択的 IgA 欠損症は欧米では最も頻度の多い原発性免疫不全症のひとつとされているが、本邦での有病率は 18,500 人に一人とされており欧米より頻度が少ない。4 歳以上で血清 IgA 値が 7mg/dl 以下の場合、血清 IgG 及び IgM 値が年齢基準域内で、さらに他の原発性免疫不全症に付帯するもの、薬剤性、ウイルス持続感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍などに起因して二次的に発症するものを除外することで選択的 IgA 欠損症と診断できる。選択的 IgA 欠損症の責任遺伝子は明確に定義されておらず、一部の症例で PIK3CD の機能獲得型変異が検出されることがあるが、総じて詳細な病因は不明とされている。令和 3 年度は、平成 30 年度に策定した選択的 IgA 欠損症の診療ガイドラインを最新のエビデンスを再検索し更新を行った。

#### A

##### 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“抗体産生不全症”に含まれる疾患、選択的 IgA 欠損症について Minds 準拠の診療ガイドラインの策定することを目的としている。

##### B. 研究方法

Minds 準拠の手法に則り、選択的 IgA 欠損症の診療ガイドラインの策定を試みた。策定方法は、主要な既報文献を参照し、第一に診療ガイドライン案を作成し、第二に重要臨床課題を抽出し、それに対する推奨文を作成しているが、平成 30 年度に策定した原案を基に最新のエビデンスを追加した。策定した診療ガイドライン案について研究班班会議における討議を経てさらに改定を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし

##### C. 研究結果

別添の選択的 IgA 欠損症の診断基準を参照。

##### D. 考察

IgA 欠損症は最も頻度の多い原発性免疫不全症のひとつとされているが、血清 IgA 値が 7mg/dl 以下で、

他の免疫グロブリン値は正常範囲内であるものを選択的 IgA 欠損症 (European Society of Immunodeficiencies: ESID の定義では Definitive) とし、血清 IgA 値が年齢基準域以下であるが、7mg/dl より高いものを不完全 IgA 欠損症 (ESID の定義では Probable) と呼ぶ。確定診断は 4 歳以上で、期間を空けて 2 回の血清 IgA 値の確認と二次的に IgA 低下をきたす病態の除外により行う。IgA 欠損症の責任遺伝子は明確に定義されておらず詳細な病因は不明とされているが、他の原発性免疫不全症の 1 表現型として、あるいは染色体異常に伴い IgA 欠損が認められることがある。IgA 欠損症では、易感染性を示さない症例もみられるが、多くの場合種々の程度の呼吸器感染、中耳炎、皮膚化膿症などを反復する。成人期では自己免疫疾患の発症、COVID への進展や悪性腫瘍の合併がみられることがある。

診療ガイドラインとして、選択的 IgA 欠損症の診断基準、診断フローチャート、重症度分類、及び重要臨床課題として Clinical Question (CQ) を 3 項目提案し、班会議での討議を経て確定した。

##### E. 結論

選択的 IgA 欠損症について Minds 準拠の診療ガイドラインを策定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kadowaki T., Kadowaki S., Ohnishi H.: A20 Haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol.* 12, 780689 (2021)
- 2) Shiraki M., Williams E., Yokoyama N., Shinoda K., Nademi Z., Matsumoto K., Nihira H., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Slatter M. A., Cant A. J., Gennery A. R., Ohnishi H., Kanegane H.: Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 41(8), 1954-1956 (2021).
- 3) Toyohara M., Kajiho Y., Toyofuku E., Takahashi C., Owada K., Kanda S., Harita Y., Ohnishi H., Wada T., Imai K., Kanegane H., Morio T., Oka A.: An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. *Clin Case Rep.* 9(11), e05093 (2021).
- 4) Kanazawa N., Hemmi H., Kinjo N., Ohnishi H., Hamazaki J., Mishima H., Kinoshita A., Mizushima T., Hamada S., Hamada K., Kawamoto N., Kadowaki S., Honda Y., Izawa K., Nishikomori R., Tsumura M., Yamashita Y., Tamura S., Orimo T., Ozasa T., Kato T., Sasaki I., Fukuda-Ohta Y., Wakaki-Nishiyama N., Inaba Y., Kunimoto K., Okada S., Taketani T., Nakanishi K., Murata S., Yoshiura K. I., Kaisho T.: Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun.* 12(1), 6819 (2021).
- 5) Inaba S., Aizawa Y., Miwa Y., Imai C., Ohnishi H., Kanegane H., Saitoh A.: Case Report: Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles. *Front Immunol.* 12, 786164 (2021).
- 6) Toyofuku E., Takeshita K., Ohnishi H.,

- Kiridoshi Y., Masuoka H., Kadowaki T., Nishikomori R., Nishimura K., Kobayashi C., Ebato T., Shigemura T., Inoue Y., Suda W., Hattori M., Morio T., Honda K., Kanegane H.: Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol.* 11, 787667 (2022).
- 7) 門脇 朋範, 門脇 紗織, 大西 秀典: 小児遺伝子疾患事典免疫疾患 TNFAIP3(関連疾患:A20 ハプロ不全症). *小児科診療.* 84(11), 1685-1687 (2021).
  - 8) 大西 秀典, 金子 英雄: 分類不能型免疫不全症. *小児内科* 2021年 53巻増刊号 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版. 730-734 (2022)

### 2. 学会発表

- 1) 大西 秀典: 先天性免疫異常症におけるJAK阻害剤の適応と最近の話題. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回) (2021年10月15日-17日 東京(ハイブリッド))
- 2) 大西 秀典: 血管炎 高安動脈炎全国疫学調査結果とMonogenic VasculitisとしてのA20ハプロ不全症. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回) (2021年10月15日-17日 東京(ハイブリッド))
- 3) 大西 秀典: 免疫不全症を伴う遺伝性自己炎症性疾患. 日本免疫不全・自己炎症学会総会(第5回) (2022年2月11日-12日 東京(オンライン))

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし